

氏 名	浅野 拓司
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第3655号
学位授与の日付	平成20年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Development of Nano-Structured Titania and Alumina Ceramics for Therapeutic Apheresis (ナノ微細構造を制御した血液浄化療法用チタニアおよびアルミナ微粒子の創製)
論文審査委員	教授 尾坂 明義    教授 山田 秀徳    教授 妹尾 昌治    准教授 早川 聡

### 学位論文内容の要旨

現在、臨床で使用されている血液浄化用吸着剤には、病因物質をより選択的に除去することが求められている。同時に、生体適合性、特に血液適合性に対する問題解決も期待されている。セラミックス材料は、容易に物理的・化学的表面構造を制御することが出来、選択的吸着特性を付与できる可能性が秘められている。中でも、各種金属イオンが体内で溶出した際にも、比較的

生体に悪影響を及ぼさない $\text{TiO}_2$ や $\text{Al}_2\text{O}_3$ などは、安全性が確保できるため、大いに期待できる。本研究では、Ti、Al、ZrおよびTaの酸化物を用い、血液浄化療法用吸着剤の開発を目的とし、血液適合性および病因物質吸着特性に関して基礎的検討を行った。

1. Ti、Al、ZrおよびTaのアルコキンドを主原料とし、ゾルゲル法によって合成した。得られた酸化物に種々の温度で熱処理を施した後、血液凝固特性をボランティア健康人の血漿を用いて調べた。その結果、 $\text{ZrO}_2$ を除く $\text{TiO}_2$ 、 $\text{Ta}_2\text{O}_5$ および $\text{Al}_2\text{O}_3$ は、優れた血液凝固特性を有することを確認した。今後セラミックスを用いた血液接触型生体材料開発の設計に有用な情報である。

2. 優れた血液適合性を有する $\text{TiO}_2$ を用いたビリルビン吸着材開発のための基礎的検討を行った。 $\text{TiO}_2$ の合成時に、触媒としてHClまたは $\text{NH}_4\text{OH}$ を用い、材料の電荷状態を制御し表面帯電状態がビリルビン吸着特性に及ぼす影響について調べた。吸着材の中には材料表面の細孔に対象タンパク質のはまり込み作用を発揮するものもある。その特性を $\text{TiO}_2$ にも付与するために、熱処理温度を変化させ細孔径分布の制御を試みた。その上で、ビリルビン吸着に最適な細孔径分布を調べた。ビリルビン吸着特性評価には、肝不全患者の血漿を模擬し作成したビリルビン溶液を用いた。比較対象として臨床使用されている陰イオン交換樹脂(AER)を用いた。 $\text{TiO}_2$ のビリルビン吸着特性は、臨床使用を想定した単位体積当りにおいてAERの3倍と高値を示した。ビリルビン吸着特性の高い $\text{TiO}_2$ は、正に帯電し4–8nm径の細孔を多く有していた。 $\text{TiO}_2$ におけるビリルビン吸着は、静電的相互作用とビリルビンの細孔へのはまり込み作用(物理吸着)のメカニズムによって説明付けられると結論した。

3. 材料の一次結晶子径のタンパク質吸着へ及ぼす影響も重要な検討課題のひとつである。 $\text{TiO}_2$ はビリルビン吸着に置き換えて検討するため市販の結晶子径の異なる $\text{TiO}_2$ ゾルから合成した。それらを熱処理した。ビリルビン吸着評価には、ビリルビン溶液を用いた。間接ビリルビンとほぼ同程度の一次結晶子径を有する $\text{TiO}_2$ に対して、より選択的に吸着することを明らかにした。本結果から、タンパク質と同程度の結晶子径を有することが、選重要なファクターとなると結論した。

4. 表面電荷がより正に帯電している $\text{Al}_2\text{O}_3$ を用いて、血中で負に帯電しているとされるLDLの吸着特性を調べた。アルミニウムアルコキンドを原料として用い、ゾルゲル法によって $\text{Al}_2\text{O}_3$ を合成した。 $\text{Al}_2\text{O}_3$ は、熱処理温度1200度で熱処理することによって $\alpha$ 型 $\text{Al}_2\text{O}_3$ に相転移し、材料表面がより正に帯電する。正に帯電した $\text{Al}_2\text{O}_3$ に対して特異的にLDLが吸着されていることから、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ を用いたLDL吸着も静電的相互作用によるメカニズムによって説明付けられると結論した。さらに $\text{Al}_2\text{O}_3$ のLDL吸着剤としての開発の可能性を示唆した。

以上のように、種々のセラミックスについて血液適合性および病因物質吸着特性を評価し、 $\text{TiO}_2$ と $\text{Al}_2\text{O}_3$ についてそれぞれビリルビン吸着剤およびLDL吸着剤としての応用の可能性をみいだすことが出来た。本研究の結果は、今後の新規血液浄化用吸着剤の開発において重要ものである。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、セラミックス系アフエレンシス(血液浄化療法)用吸着材料の開発を目的として、生体適合性各種セラミックス、すなわちチタニア( $\text{TiO}_2$ : アナターゼ相)、アルミナ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )、ジルコニア( $\text{ZrO}_2$ )および五酸化タンタル( $\text{Ta}_2\text{O}_5$ )の病因物質 (ビリルビンと低密度リポタンパク質 (LDL)) に対する吸着特性を評価し、その吸着機構の解明を試みている。

序章では、本研究の背景とその必要性などについて述べた。

第1章では、チタニア、アルミナ ( $\gamma$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ 相)、ジルコニアおよび五酸化タンタル微粒子の血液適合性を調べ、ジルコニアを除く、3種のセラミックス粒子が優れた血液適合性を有することを確認した。

第2章では、肝不全治療におけるビリルビン (遊離ビリルビンおよびアルブミンと複合した間接ビリルビン) 除去用吸着材として、各種pH条件下でチタンエトキシドを加水分解して得たチタニア微粒子の吸着特性を検討した。その結果、pH7.4で加水分解し表面を正に帯電させたチタニア微粒子が、いずれの形態のビリルビンも特異的に吸着することを示した。

第3章では、コストの問題を考え、市販のチタニアゾルから得たチタニア(アナターゼ相)微粒子のビリルビン吸着について検討した。これらチタニア微粒子も優秀な血液適合性を示し、間接ビリルビンは、その分子サイズと同等の細孔径を有するチタニアに特異的に吸着すること等、明らかにした。

第4章では、現在臨床で焦眉のLDL吸着に焦点をあて、アルミナのLDL吸着について検討した。アルミナは $1200^\circ\text{C}$ で熱処理して $\alpha$ 型に相転移させると、体液環境下で表面が正に帯電し、またLDL吸着量が急激に増大することを明らかにした。このことから、LDL吸着機構も静電的相互作用であると結論した。

以上のように、本研究は、チタニア (アナターゼ相) 微粒子はビリルビン吸着材として、またアルミナ微粒子はLDL 吸着材として高脂血症治療に利用可能であること、およびその吸着機構等を明らかにしたものである。これらの成果は今後のアフエレンシス医療における、セラミックス系吸着材の優位性を明示し、同材料開発の指針を提供するものであり、材料科学的にも医工学的にも高く評価される。よって、本論文は、博士(学術)の学位論文として価値あるものと認める。